

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009590 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/505, A61P 25/28

[DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE).
LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553
Velbert (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007236

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2003 (07.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 32 571.5 18. Juli 2002 (18.07.2002) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): FEURER, Achim
[DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).
LUTHLE, Joachim [DE/DE]; Kastanienallee 29a, 42489
Wülfrath (DE). WIRTZ, Stephan-Nicholas [DE/DE];
Brillerstr. 40, 42105 Wuppertal (DE). KÖNIG, Ger-
hard [DE/US]; 10 Linden St., Arlington, MA 02476
(US). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). STAHL, Elke
[DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). SCHREIBER, Rudy [DE/DE]; 1074 Marcussen
Drive, Menlo Park, CA 94025 (US). WUNDER, Frank

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 4-AMINO-SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 4-AMINOSUBSTITUIERTE PYRIMIDINDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel 4-amino-substituted pyrimidine derivatives, which stimulate soluble guanylate cyclase, method for production and use thereof for the production of medicaments, in particular medicaments for the treatment of diseases of the central nervous system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue 4-Aminosubstituierte Pyrimidin-Derivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/009590 A1

4-Aminosubstituierte Pyrimidinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft neue 4-Aminosubstituierte Pyrimidinderivate,
5 welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zu ihrer Herstellung
sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arznei-
mitteln zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.

Eines der wichtigsten zellulären Signalübertragungssysteme in Säugerzellen ist das
10 cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO),
das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale
überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die
Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Ver-
15 treter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach
der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriure-
tische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimu-
lierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei
Untereinheiten und enthalten mindestens ein Häm pro Heterodimer. Die Häm-
gruppen sind Teil des regulatorischen Zentrums und haben eine zentrale Bedeutung
20 für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms gebunden
werden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen
lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO kann am Eisen-
Zentralatom des Häms gebunden werden, wobei die Stimulierung durch CO deutlich
geringer als die durch NO ist.

25 Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phos-
phodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine
entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere
bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation
30 und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen,
welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter patho-

physiologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein. Bei Alzheimer Patienten beispielsweise ist die NO-stimulierte Aktivität der löslichen Guanylatcyclase im Gehirn (cortex cerebalis) stark reduziert.

5 Durch Applikation von Dizocilpine, welches zu einem reduzierten cGMP-Spiegel führt, kann ein reduziertes Lernverhalten bei Versuchstieren beobachtet werden (Yamada et al., Neuroscience 74 (1996), 365-374). Diese Beeinträchtigung kann durch Injektion von 8-Br-cGMP, einer membrangängigen Form von cGMP, aufgehoben werden. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen, die zeigen, dass sich der
10 cGMP-Spiegel im Gehirn nach Lern- und Gedächtnisaufgaben erhöht.

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NO-unabhängige Behandlungsmöglichkeit ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz für die
15 Stimulation der löslichen Guanylatcyclase.

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf der Freisetzung von NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert
20 die lösliche Guanylatcyclase durch Bindung am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

In den letzten Jahren wurden Substanzen beschrieben, die die lösliche
25 Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO, stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br. J. Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu
30 et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587) sowie verschiedene substituierte Pyrazol-derivate (WO 98/16223).

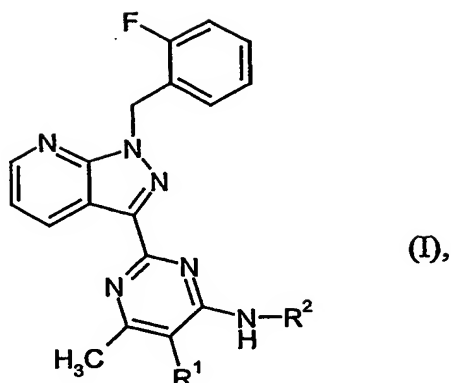
Weiterhin sind in der WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 02/4229, WO 02/4300, WO 02/4301 und WO 02/4302 Pyrazolopyridinderivate als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase beschrieben. In diesen Patentanmeldungen sind auch Pyrazolopyridine beschrieben, welche unterschiedliche Reste aufweisen. Derartige Verbindungen weisen eine sehr hohe in-vitro-Aktivität bezüglich der Stimulation der löslichen Guanylatcyclase auf. Allerdings zeigte sich, dass diese Verbindungen hinsichtlich ihrer in vivo-Eigenschaften, wie beispielsweise ihres Verhaltens in der Leber, ihres pharmakokinetischen Verhaltens, ihrer Dosis-Wirkungsbeziehung und ihres Metabolisierungswegs einige Nachteile aufweisen.

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, weitere Pyrimidinderivate bereitzustellen, welche als Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase wirken, aber nicht die vorstehend aufgeführten Nachteile der Verbindungen aus dem Stand der Technik aufweisen. Ein zusätzlicher Vorteil neuer Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten im Zentralnervensystem (z.B. Lern- und Gedächtnisstörungen) wäre eine erhöhte Selektivität gegenüber peripheren kardiovaskulären Wirkungen. Diese sollte ebenfalls (z.B. durch bessere Hirngängigkeit) gegenüber dem Stand der Technik verbessert werden.

Diese Aufgabe wird gemäß der vorliegenden Erfindung durch die Verbindungen gemäß Anspruch 1 gelöst.

Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung die Verbindungen der Formel

- 4 -



in welcher

5 R^1 Wasserstoff oder Fluor,

10 R^2 C_1 - C_6 -Alkyl, das durch C_1 - C_4 -Alkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann, wobei C_6 - C_{10} -Aryl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethoxy substituiert sind, bedeuten,

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15 Sofern in R^2 asymmetrische C-Atome enthalten sind, können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Enantiomere, Diastereomere oder Mischungen aus diesen vorliegen. Diese Mischungen lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

20 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-

säuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen sein, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

Solvate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind im Rahmen der Erfindung stöchiometrische Zusammensetzungen der Verbindungen oder ihrer Salze mit Lösungsmittel, z.B. Wasser, Ethanol.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert. Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.

5 C₃-C₈-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

10

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, monocyclischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5-gliedrige Heteroaryle mit einem Heteroatom. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Stickstoff gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele

15 umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Isoxazolyl.

Sofern die Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen

20 Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben

25 genannten Vorzugsbereiche.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

30

R¹ Wasserstoff oder Fluor,

R^2 C₁-C₅-Alkyl, das durch Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopropyl substituiert sein kann

5 oder

Benzyl, Phenethyl, die gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethoxy substituiert sind

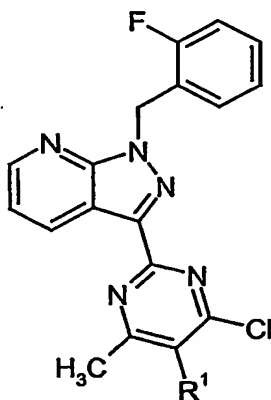
10 oder

Thienyl bedeuten

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel



(II),

20

in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

mit einer Verbindung der Formel

- 8 -



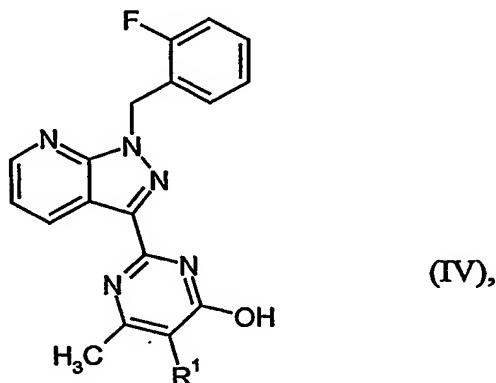
in welcher R^2 die oben angegebenen Bedeutungen hat,

- 5 in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt und die resultierenden Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

10 Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von 40 bis 100°C bei Normaldruck durchgeführt.

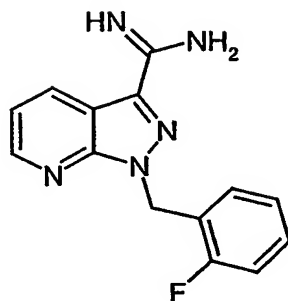
15 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol oder Toluol, Nitroaromaten wie Nitrobenzol, gegebenenfalls *N*-alkylierte Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Lactame wie *N*-Methylpyrrolidon. Bevorzugt sind Lösungsmittel aus der Reihe Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

20 Verbindungen der Formel (II) können nach dem aus der WO 00/06569 bekannten Verfahren, ausgehend von Verbindungen der Formel



in welcher R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat, hergestellt werden.

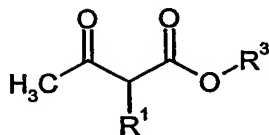
Verbindungen der Formel (IV) können durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



(V)

5

mit Verbindungen der Formel



(VI),

10

in welcher

R^1 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

15 R^3 für geradkettiges C_1 - C_6 -Alkyl steht,

in einem inerten Lösungsmittel hergestellt werden.

Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich
20 von 50 bis 150°C bei Normaldruck durchgeführt.

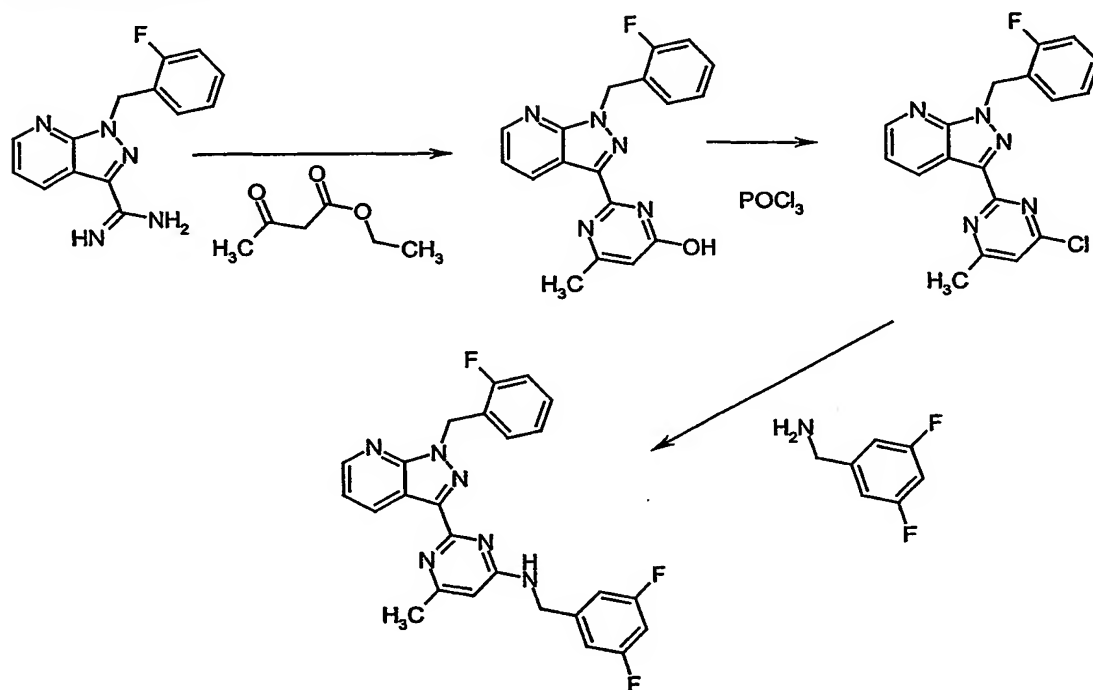
Die Verbindungen der Formel (VI) sind kommerziell erhältlich, bekannt oder können nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindung der Formel (V) ist aus der WO 00/06569 bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch das folgende Syntheschema verdeutlicht werden.

5

Syntheschema:



10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

15

Die in erfindungsgemäßen Verbindungen erhöhen die cGMP-Spiegel in Neuronen und stellen somit Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung nach kognitiven Störungen, wie sie insbesondere bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall,

5 Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen bei Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschliesslich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyolateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen führen auch zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

15 Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate verstärken.

20

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische

25 Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien durch beispielsweise der Verwendung in Stents, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass-Operationen sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen, Osteoporose, Gastroparese, Glaucom und Krankheiten des

30 Urogenitalsystems wie beispielsweise Inkontinenz, Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und weibliche sexuelle Dysfunktion eingesetzt werden.

Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuss- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Regulation der cerebralen Durchblutung und können wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne darstellen.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung.

Darüber hinaus umfasst die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im Allgemeinen Substanzen, die NO bzw. NO-Voläufers freisetzen. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfasst die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Erhöhung von cGMP in primären Cortexneuronen

5 Rattenembryonen (Embryonal-Tag 17-19) werden dekapitiert, das Großhirn präpariert und 30 min bei 37°C mit 5 mL Papainlösung und 250 µL DNase (Papain-Kit von Cell-System) inkubiert, mittels Pasteurpipette homogenisiert und 5 min bei 1200 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, das Zellpellet resuspendiert
10 (in 2.7 mL EBSS [Earl's balanced salt solution], 300 µL Ovomuroid/Albumin (Konz.) Lösung, 150 µL DNase; Papain-Kit von Cell-System), über 5 mL Ovomuroid/Albumin Lösung geschichtet und 6 min bei 700 U/min zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen, die Zellen werden im Kultivierungsmedium (Neurobasalmedium vom Gibco, B27 Supplement 50fach 1 mL/100 mL, 2 mM L-Glutamin)
15 resuspendiert, gezählt (ca. 150'000 Zellen/well) und auf mit Poly-D-Lysin beschichteten 96-well Platten (Costar) mit 200 µL/well ausplattiert. Nach 6-7 Tagen bei 37°C (5% CO₂) werden die Neuronen vom Kulturmedium befreit und einmal mit Testpuffer (154 mM NaCl, 5.6 mM KCl, 2.3 mM CaCl₂·2H₂O, 1 mM MgCl₂, 5.6 mM Glucose, 8.6 mM HEPES (4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure),
20 pH=7.4) gewaschen. Es werden 100 µL/well Testsubstanz in Testpuffer gelöst und danach 100µL/well IBMX (3-Isobutyl-1-methylxanthin; gelöst in 50 mM Ethanol, verdünnt mit Testpuffer auf 100 µM Endkonzentration) zugegeben. Nach 20 min Inkubation bei 37°C wird der Testpuffer durch 200 µL/well Lysispuffer (cGMP EIA RPN 226 von Amersham Pharmacia Biotech) ersetzt, und der cGMP Gehalt der
25 Lysate mittels EIA-Testkit bestimmt.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

30 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbe-

gaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz (gelöst in 5 μl DMSO) in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Kontrollzyklus erreichten Kontraktion (= Kontrollwert) verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50 % zu reduzieren (IC_{50}).

Bestimmung der Leberclearance in vitro

Ratten werden anästhesiert, heparinisiert, und die Leber in situ über die Pfortader perfundiert. Ex-vivo werden dann aus der Leber mittels Collagenase-Lösung die primären Ratten-Hepatozyten gewonnen. Es wurden $2 \cdot 10^6$ Hepatozyten pro ml mit jeweils der gleichen Konzentration der zu untersuchenden Verbindung bei 37°C inkubiert. Die Abnahme des zu untersuchenden Substrates über die Zeit wurde bioanalytisch (HPLC/UV, HPLC/Fluoreszenz oder LC/MSMS) an jeweils 5 Zeitpunkten im Zeitraum von 0-15 min nach Inkubationsstart bestimmt. Daraus wurde über Zellzahl und Lebergewicht die Clearance errechnet.

Bestimmung der Plasmaclearance in vivo

Die zu untersuchende Substanz wird Ratten über die Schwanzvene intravenös als Lösung appliziert. Zu festgelegten Zeitpunkten wird den Ratten Blut entnommen, dieses wird heparinisiert und durch herkömmliche Maßnahmen Plasma daraus gewonnen. Die Substanz wird im Plasma bioanalytisch quantifiziert. Aus den so ermittelten Plasmakonzentrations-Zeit-Verläufen werden über herkömmliche hierfür

verwendete nicht-kompartimentelle Methoden die pharmakokinetischen Parameter errechnet.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung kann z. B. in folgendem Tiermodell gezeigt werden:

Bestimmung der Lern- und Gedächtnisleistung im Social Recognition Test

10 Adulte Wistar Ratten (Winkelmann, Borcheln; 4-5 Monate) und 4-5 Wochen alte Jungtiere werden während einer Woche an ihre neue Umgebung gewöhnt, wobei jeweils 3 Tiere pro Käfig (Typ IV Makrolon) in 12 h Tag-Nacht Rhythmus (Licht an um 06:00) mit Wasser und Nahrungsmittel *ad libitum* gehalten werden. Getestet werden in der Regel 4 Gruppen à 10 Tiere (1 Vehikelkontrollgruppe, 3 substanz-

15 behandelte Gruppen). Zunächst werden in einem Habituerungslauf alle Tiere wie in Trial 1, aber ohne Substanz oder Vehikel Applikation gehandhabt. Die Testsubstanzen werden direkt nach Trial 1 appliziert. Das soziale Gedächtnis wird in Trial 2 nach 24 h gemessen.

20 **Trial 1:** 30 min vor Testung werden die adulten Ratten einzeln in Käfigen (Typ IV Makrolon) gehalten. 4 min vor Testung wird ein Kasten, bestehend aus zwei Aluminiumseitenwänden, einer Aluminiumrückwand sowie einer Plexiglasfront (63x41x40 cm) über den Käfig gestülpt und der Deckel des Käfigs entfernt. Ein Jungtier wird zur adulten Ratten in den Käfig gegeben, und die soziale Interaktion

25 (z.B. Schnuppern) während 2 min mittels Stoppuhr zeitlich erfasst. Danach werden die Tiere zurück in ihren Käfig gebracht.

Trial 2: Der Versuch wird nach 24 h analog zu Trial 1 mit den selben Tieren wiederholt. Die Differenz zwischen der sozialen Interaktionszeit bei Trial 1 und Trial

30 2 wird als Mass für das soziale Gedächtnis genommen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

5 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

15 Neben den erfindungsgemäßen Verbindungen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

20 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis
25 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen können beispielsweise durch Verdünnen der Wirkstoffe mit
30 Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt werden, wobei z.B. im Fall der Be-

nutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

5 Die Applikation kann in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös erfolgen. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

10 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es
20 empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

ACN	Acetonitril
DAD	Diodenarray-Detektor
DCM	Dichlormethan
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
LC-MS	Flüssigkeitschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
Smp.	Schmelzpunkt
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Analytische Methoden:

5

HPLC

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent: A = 5 ml Perchlorsäure/l H₂O, B = ACN; Gradient: 0 min 2% B, 0.5 min 2% B, 4.5 min 90% B, 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

10

Präparative HPLC

Säule: YMC GEL ODS-AQS-11 μm , 250 mm x 30 mm; Eluent: A = H_2O , B = ACN;
Gradient: 0 min 10% B, 10 min 10% B, 35 min 100% B, 45 min 100% B; Fluss: 33
ml/min; Temp.: ca. 22°C; UV-Detektion: 254 nm.

5

LC/MS***Methode A:***

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule:
Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 μm ; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser +
10 0.3 g 35%-ige Salzsäure, Eluent A: ACN; Gradient: 0 min 2% A \rightarrow 2.5 min 95% A
 \rightarrow 5 min 95% A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode B:

Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000, AS3000, UV3000HR; Säule:
15 Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 μm ; Eluent A: Acetonitril, Eluent B: Wasser
+ 0.6 g 30%-ige Salzsäure; Gradient: 0 min 10% A \rightarrow 4 min 90% A \rightarrow 9 min 90%
A; Ofen: 50°C; Fluss: 0.6 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode C:

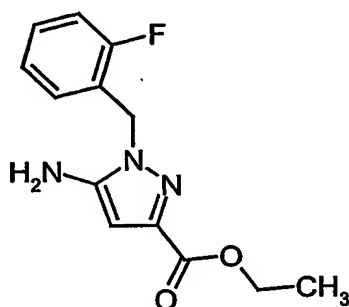
20 Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1
mm, 3.5 μm ; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%
Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A \rightarrow 4 min 90% A \rightarrow 6 min 90% A; Ofen:
40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode D:

25 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1
mm, 3.5 μm ; Eluent A: Acetonitril + 0.1% Ameisensäure, Eluent B: Wasser + 0.1%
Ameisensäure; Gradient: 0 min 10% A \rightarrow 4 min 90% A \rightarrow 6 min 90% A; Ofen:
40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Ausgangsverbindungen:**Beispiel I****5 *Schritt 1***

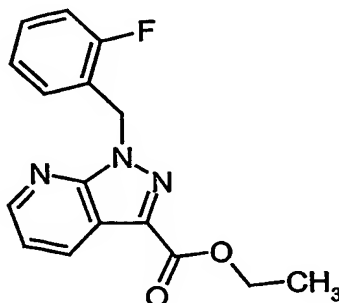
5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazol-3-carbonsäureethylester



- 10 100.00 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylesters [Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97] werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin
- 15 hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die verbleibende Lösung roh weiter umgesetzt.

Schritt 2

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonsäureethylester



5

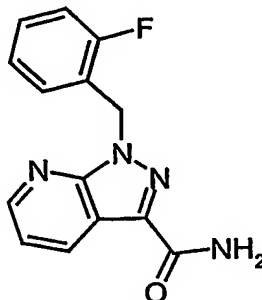
Die in Schritt 1 erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethyl-
aminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und
unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum
entfernt, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Ethylacetat
extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeeengt. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und
eluiert mit einem Toluol/Toluol-Ethylacetat (4:1)-Gradienten.

Ausbeute: 91.6 g (49.9% d.Th. über zwei Stufen)

Smp.: 85°C

15 R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.83**Schritt 3**

1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid



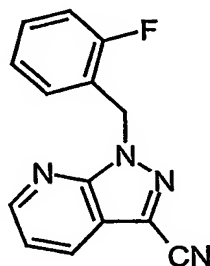
20

10.18 g (34 mmol) des in Schritt 2 erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0-10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

5 R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.33

Schritt 4

3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



10

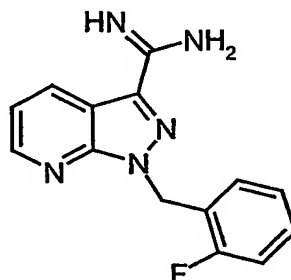
36.10 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamid aus Schritt 3 werden in 330 ml THF gelöst und mit 27.00 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Trifluor-essigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40°C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser gegeben und dreimal mit je 0.5 l Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit 1 N Salzsäure gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.

15

20 Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

Smp.: 81°C

R_f (Kieselgel, Toluol / Essigsäureethylester 1:1): 0.74

Schritt 5**1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid**

5

108.00 g (0.43 mol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carbonitril (Beispiel I, Schritt 4) werden in einem Liter Methanol gelöst und zu einer Lösung aus 94.73 g (1.67 mol; Reinheit: 95%) Natriummethylat in 3 l Methanol getropft. Man rührt 2 Stunden bei RT nach, gibt dann 28.83 g (0.54 mol) Ammoniumchlorid fest zu und versetzt anschließend tropfenweise mit 100.03 g (1.67 mol) Eisessig. Die Lösung wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand zweimal in Aceton suspendiert und der unlösliche Feststoff abgesaugt. Dieser wird in 1.5 l Ethylacetat gelöst und mit 590 ml einer wässrigen 20%-igen Natriumcarbonat-Lösung versetzt. Man rührt 20 Minuten nach und verdünnt dann mit 200 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Man erhält 99.10 g (86% d.Th.) des Produkts.

15

LC/MS (Methode B): $R_t = 2.25$ min.

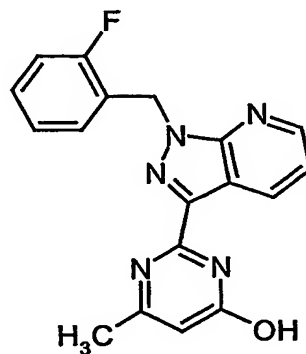
20

MS (ESIpos): $m/z = 270$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 5.79$ (s, 2H), 6.54 (br s, 3H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 8.62 (d, 1H), 8.69 (d, 1H).

Schritt 6

2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidinol



5

2.00 g (7.43 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid (Beispiel I, Schritt 5) werden zusammen mit 1.04 g (8.91 mmol) Methyl-3-oxobutanoat unter Argon in 10 ml absolutem Toluol gelöst und 8 Stunden unter Rückfluss gerührt. Man legt nochmals 8.91 mmol Methyl-3-oxobutanoat nach und

10

rührt weitere 24 Stunden unter Rückflusstemperatur. Danach kühlt man auf 0°C ab, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab und trocknet am Hochvakuum. Man erhält 1.98 g (72% d.Th.) des Produkts.

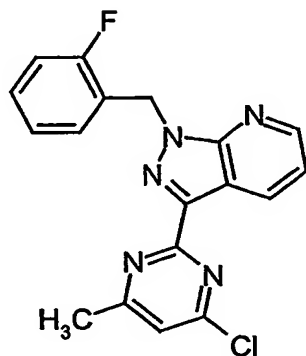
LC/MS (Methode D): $R_t = 3.65$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 336$ (M+H)⁺

15

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.40$ (s, 3H), 5.83 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.01-7.16 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 3H), 8.66 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.16 (br s, 1H).

- 25 -

Schritt 7**3-(4-Chlor-6-methyl-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin**

5

300 mg (0.90 mmol) 2-[1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidinol (Beispiel I, Schritt 6) werden in 2 ml Phosphorylchlorid suspendiert und bei 100°C gerührt. Nach beendeter Reaktion gibt man eine konzentrierte wässrige Natriumcarbonat-Lösung zu und extrahiert mit Diethylether.

10 Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 256 mg (77% d.Th.) des Produkts.

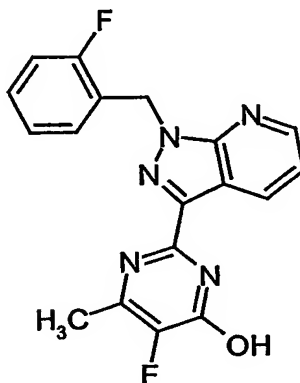
LC/MS (Methode D): $R_t = 4.65$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 354$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.66$ (s, 3H), 5.99 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.95 (d, 1H).

Beispiel II***Schritt 1***

5-Fluor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidin-
ol



Die Verbindung wird analog zu Beispiel I, Schritt 6 hergestellt. Ausgehend von 650
10 mg (2.41 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidamid
(Beispiel I, Schritt 5) und Ethyl-2-fluor-3-oxobutanoat erhält man 520 mg (60%
d.Th.) des Produkts.

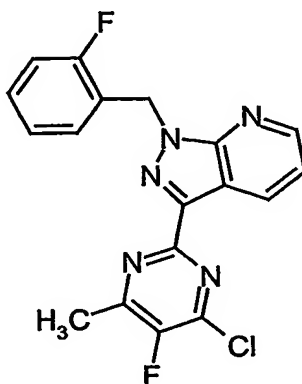
LC/MS (Methode A): $R_t = 2.51$ min.

MS (ESIpos): $m/z = 354$ ($M+H$)⁺

15 ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.43$ (d, 3H), 5.83 (s, 2H), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.20-
7.40 (m, 3H), 8.68 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 10.27 (br s, 1H).

Schritt 2

3-(4-Chlor-5-fluor-6-methyl-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]-pyridin



5

Die Verbindung wird analog zu Beispiel I, Schritt 7 hergestellt. Ausgehend von 4.70 g (13.30 mmol) 5-Fluor-2-[1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl]-6-methyl-4-pyrimidinol (Beispiel II, Schritt 1) erhält man nach Chromatographie des Rohprodukts über Kieselgel (Eluent: DCM/Methanol 100:1) 4.10 g (83% d.Th.) des Produkts.

10

LC/MS (Methode A): $R_t = 2.97$ min.

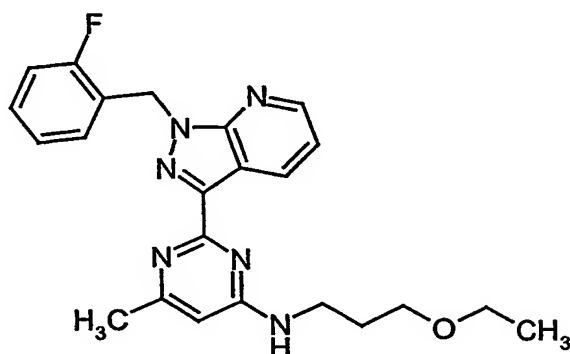
MS (ESIpos): $m/z = 372$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.70$ (d, 3H), 5.98 (s, 2H), 6.95-7.12 (m, 3H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.32 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.89 (d, 1H).

15

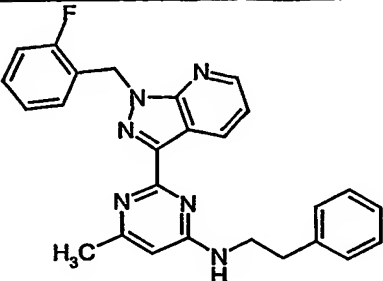
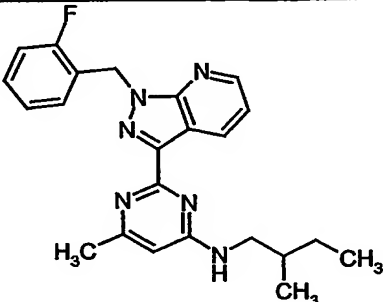
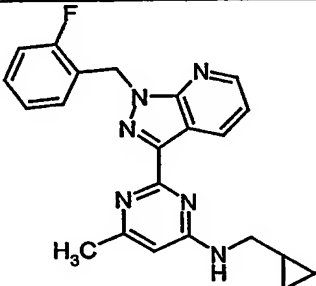
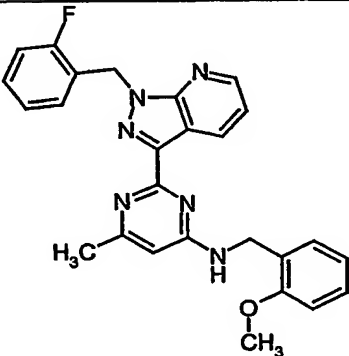
Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

5 N-[3-(Ethyloxy)propyl]-2-{1-[(2-fluorphenyl)methyl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-yl}-6-methyl-4-pyrimidinamin

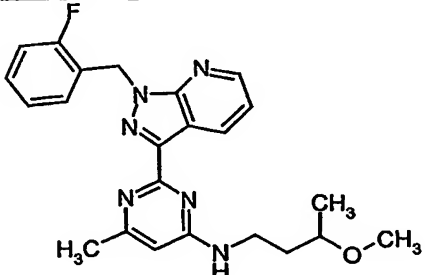
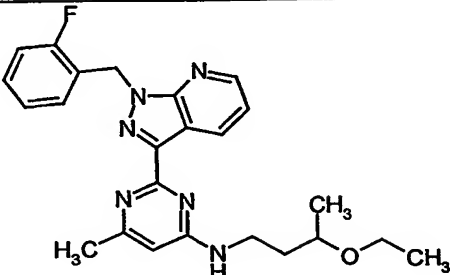
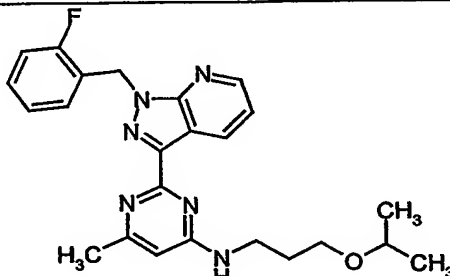
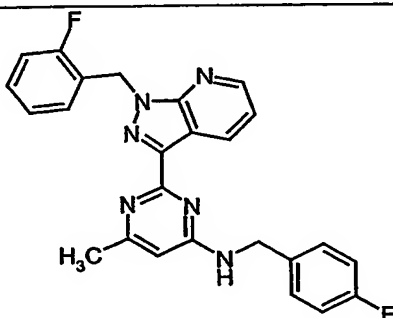


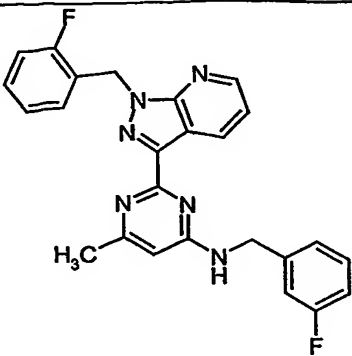
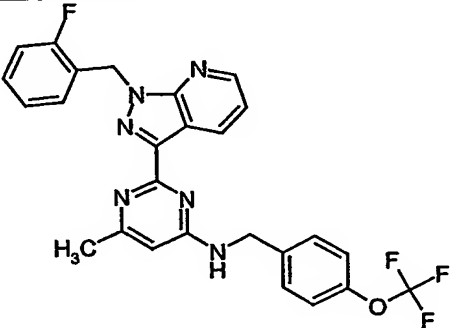
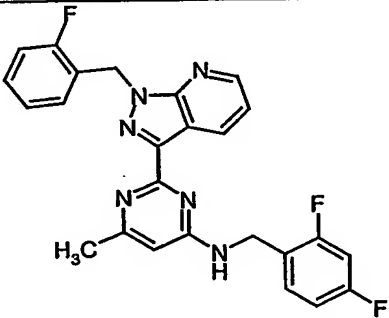
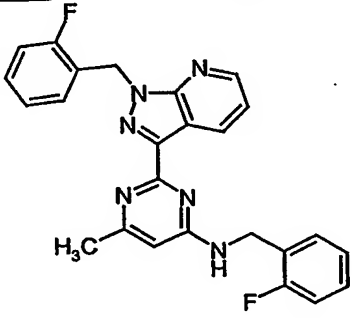
35 mg (0.10 mmol) 3-(4-Chlor-6-methyl-2-pyrimidinyl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (Beispiel I, Schritt 7) und 52 mg (0.50 mmol) 3-(Ethyloxy)-propylamin werden in 0.40 ml DMSO gelöst und für 48 Stunden auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird mit 0.20 ml DMSO verdünnt und anschließend mittels präparativer HPLC aufgereinigt. Man erhält 41 mg (98% d.Th.) des Produkts.
LC/MS (Methode C): $R_t = 2.97$ min.
15 MS (ESIpos): $m/z = 421$ ($M+H$)⁺.

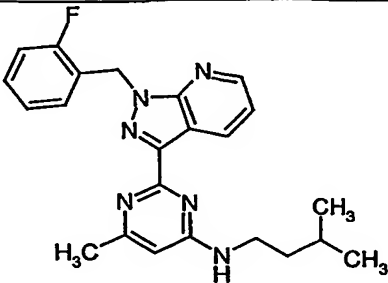
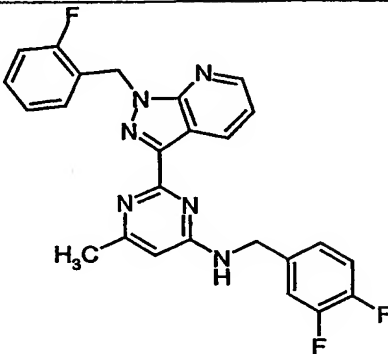
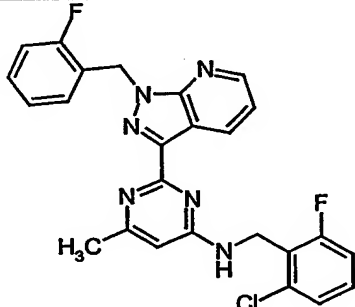
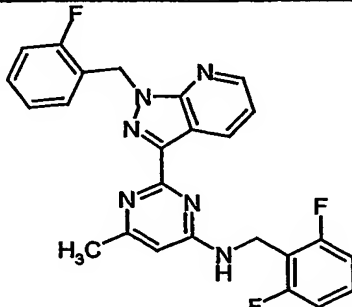
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Beispiele können analog der Vorschrift des Beispiels 1 aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden:

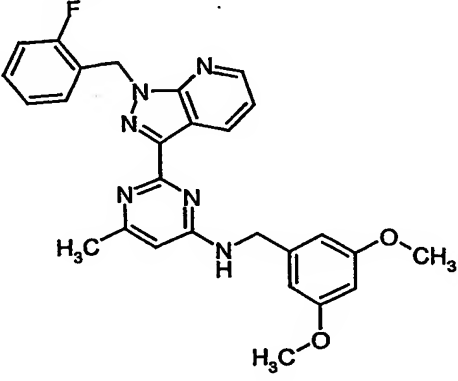
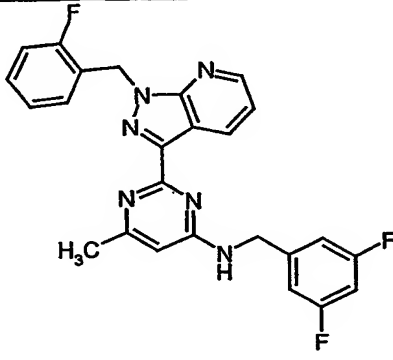
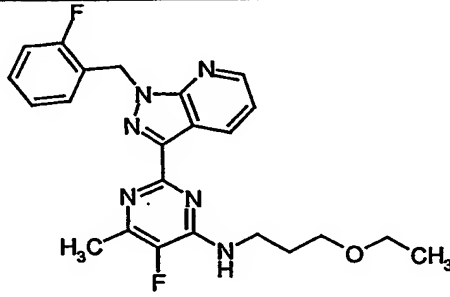
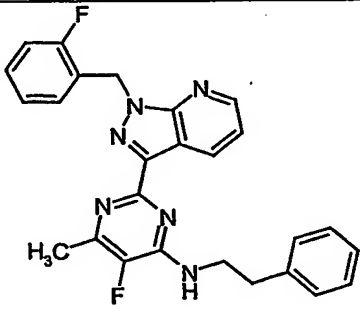
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
2		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.23$ min. MS (ESIpos): $m/z = 439$ (M+H) ⁺ .
3		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.24$ min. MS (ESIpos): $m/z = 405$ (M+H) ⁺ .
4		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.02$ min. MS (ESIpos): $m/z = 389$ (M+H) ⁺ .
5		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.21$ min. MS (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H) ⁺ .

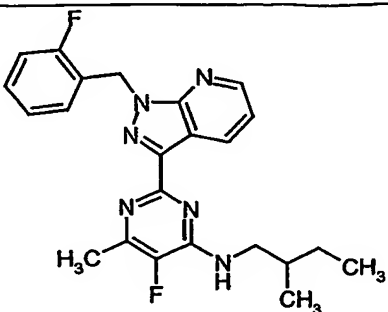
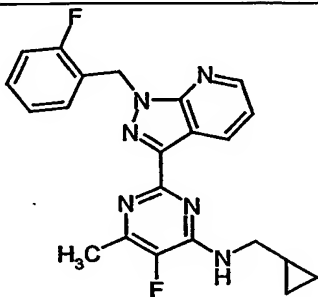
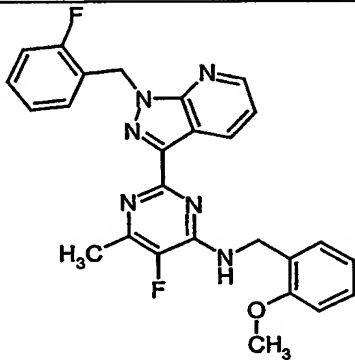
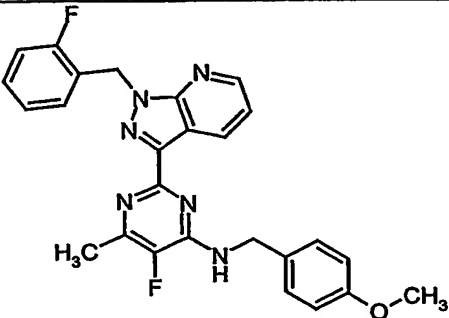
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
6		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.15$ min. MS (ESIpos): $m/z = 455$ (M+H) ⁺ .
7		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.12$ min. MS (ESIpos): $m/z = 431$ (M+H) ⁺ .
8		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.47$ min. MS (ESIpos): $m/z = 523$ (M+H) ⁺ .
9		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.24$ min. MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H) ⁺ .
10		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.25$ min. MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H) ⁺ .

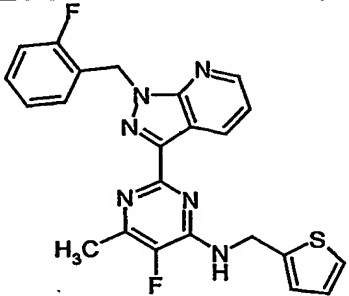
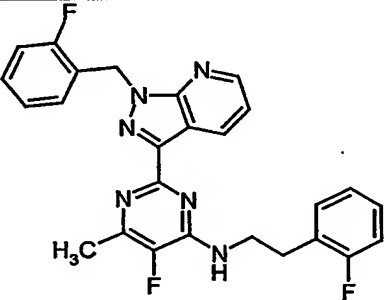
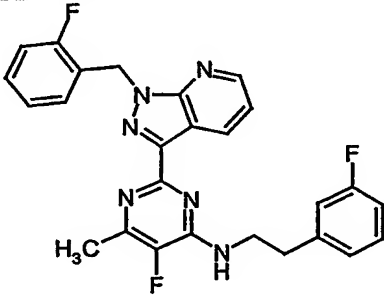
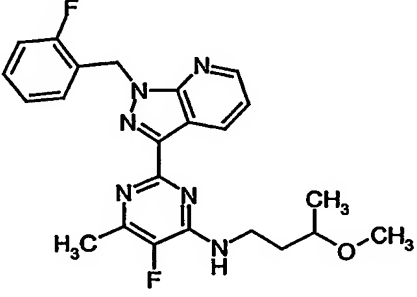
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
11		LC/MS (Methode C): $R_t = 2.95$ min. MS (ESIpos): $m/z = 421$ ($M+H$) ⁺ .
12		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.07$ min. MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+H$) ⁺ .
13		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.09$ min. MS (ESIpos): $m/z = 435$ ($M+H$) ⁺ .
14		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.20$ min. MS (ESIpos): $m/z = 443$ ($M+H$) ⁺ .

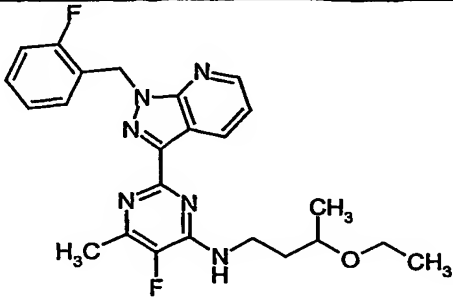
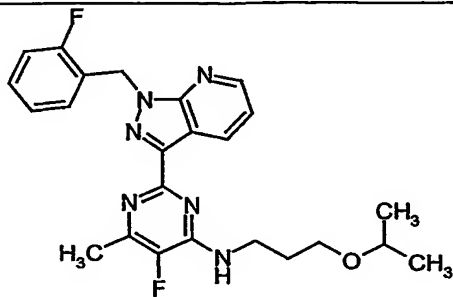
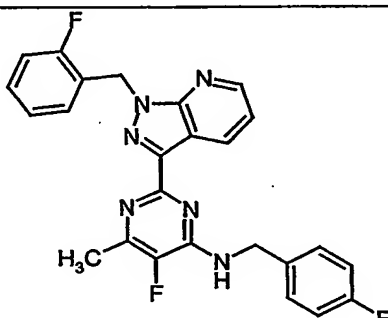
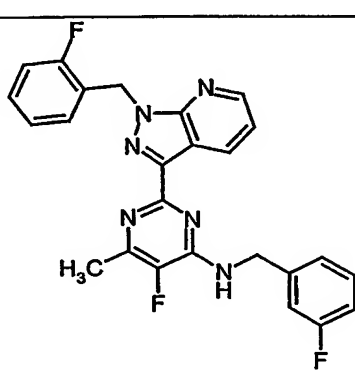
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
15		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.20$ min. MS (ESIpos): $m/z = 443$ (M+H) ⁺ .
16		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.49$ min. MS (ESIpos): $m/z = 509$ (M+H) ⁺ .
17		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.27$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .
18		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.20$ min. MS (ESIpos): $m/z = 443$ (M+H) ⁺ .

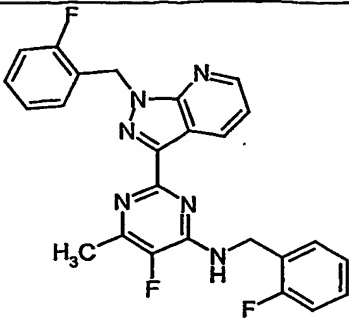
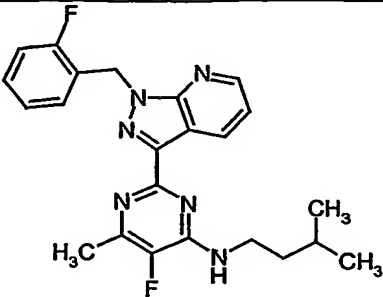
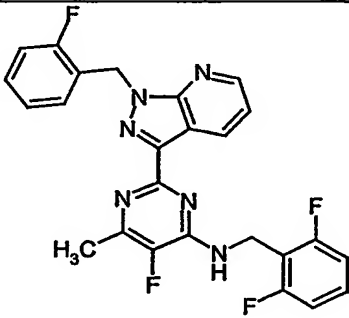
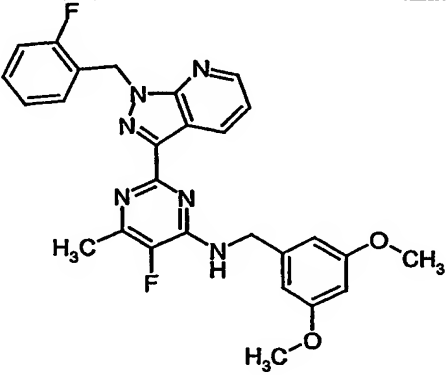
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
19		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.25$ min. MS (ESIpos): $m/z = 405$ (M+H) ⁺ .
20		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.27$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .
21		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.32$ min. MS (ESIpos): $m/z = 477$ (M+H) ⁺ .
22		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.21$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .

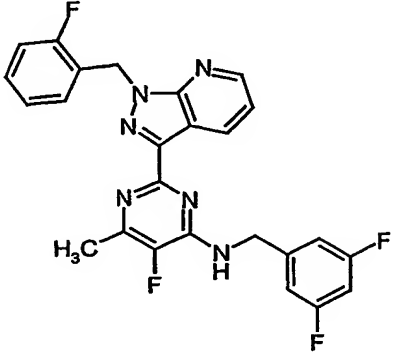
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
23		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.18$ min. MS (ESIpos): $m/z = 484$ (M+H) ⁺ .
24		LC/MS (Methode C): $R_t = 3.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .
25		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.07$ min. MS (ESIpos): $m/z = 439$ (M+H) ⁺ .
26		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.60$ min. MS (ESIpos): $m/z = 457$ (M+H) ⁺ .

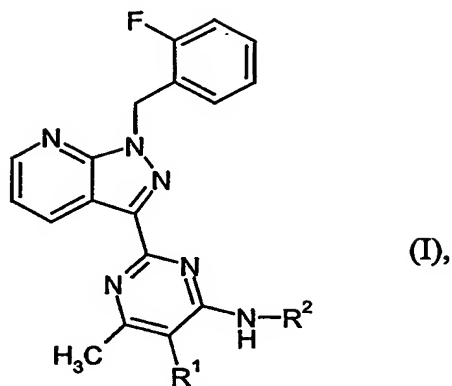
Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
27		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.61$ min. MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H) ⁺ .
28		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.16$ min. MS (ESIpos): $m/z = 407$ (M+H) ⁺ .
29		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.51$ min. MS (ESIpos): $m/z = 473$ (M+H) ⁺ .
30		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.40$ min. MS (ESIpos): $m/z = 473$ (M+H) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
31		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.45$ min. MS (ESIpos): $m/z = 449$ (M+H) ⁺ .
32		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.61$ min. MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H) ⁺ .
33		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.65$ min. MS (ESIpos): $m/z = 475$ (M+H) ⁺ .
34		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.00$ min. MS (ESIpos): $m/z = 439$ (M+H) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
35		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.29$ min. MS (ESIpos): $m/z = 453$ (M+H) ⁺ .
36		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.35$ min. MS (ESIpos): $m/z = 453$ (M+H) ⁺ .
37		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.56$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .
38		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.57$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
39		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.61$ min. MS (ESIpos): $m/z = 461$ (M+H) ⁺ .
40		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.62$ min. MS (ESIpos): $m/z = 423$ (M+H) ⁺ .
41		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.60$ min. MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+H) ⁺ .
42		LC/MS (Methode C): $R_t = 4.41$ min. MS (ESIpos): $m/z = 503$ (M+H) ⁺ .

Bsp.-Nr.	Struktur	Analytische Daten
43	 <chem>Cc1nc(NCc2cc(F)cc(F)c2)c(F)n1-c1nc2ccccc2n1Cc3ccccc3F</chem>	LC/MS (Methode C): $R_t = 4.68$ min. MS (ESIpos): $m/z = 479$ (M+H) ⁺ .

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

5

in welcher

 R^1 Wasserstoff oder Fluor,

10

R^2 C_1 - C_6 -Alkyl, welches mit C_1 - C_4 -Alkoxy, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_6 - C_{10} -Aryl, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sein kann, wobei C_6 - C_{10} -Aryl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Trifluormethoxy substituiert sein können, bedeuten,

15

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

20

2. Verbindungen nach Anspruch 1, in welchen R^1 Wasserstoff oder Fluor,

- 41 -

R² C₁-C₅-Alkyl, das mit Methoxy, Ethoxy, Isopropoxy, Cyclopropyl substituiert sein kann

oder

5

Benzyl, Phenethyl, die gegebenenfalls mit bis zu 3 Resten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethoxy substituiert sind

10

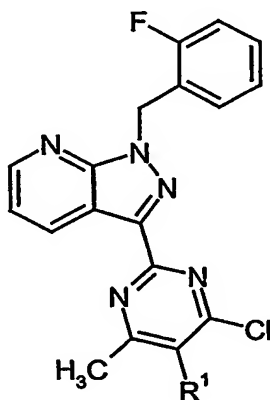
oder

Thienyl bedeuten,

und deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

15

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



(II),

20

in welcher R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel

- 42 -



in welcher R^2 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und die resultierenden Verbindungen (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen oder Solvaten der Salze umsetzt.

4. Erfindungsgemäße Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
6. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
7. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.
8. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten des Zentralnervensystems.
9. Arzneimittel nach Anspruch 5 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

10. Verfahren zur Bekämpfung von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 und 2.

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07236

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D471/04 A61K31/505 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	STRAUB, A. ET AL: "NO-Independent stimulators of soluble guanylate cyclase" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS (2001), 11(6), 781-784 , XP004230931 Table 4	1-9
A	WO 02 42301 A (ALONSO ALIJA CRISTINA ;FLUBACHER DIETMAR (DE); STASCH JOHANNES PET) 30. Mai 2002 (2002-05-30) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-9
A	DE 198 34 045 A (BAYER AG) 3. Februar 2000 (2000-02-03) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

18. September 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/09/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wolf, C

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07236

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der In Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DE 198 46 514 A (BAYER AG) 20. April 2000 (2000-04-20) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1</p>	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07236

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 10
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl der Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Fortsetzung von Feld I.1

Ansprüche Nr.: 10

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07236

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0242301	A	30-05-2002	DE 10131987 A1	23-05-2002
			AU 2069202 A	03-06-2002
			BR 0115477 A	19-08-2003
			CA 2429312 A1	30-05-2002
			WO 0242301 A1	30-05-2002
			EP 1343786 A1	17-09-2003
			NO 20032299 A	02-07-2003
			US 2002173514 A1	21-11-2002
DE 19834045	A	03-02-2000	DE 19834045 A1	03-02-2000
			AU 5160499 A	21-02-2000
			WO 0006567 A1	10-02-2000
			EP 1104421 A1	06-06-2001
			JP 2002521481 T	16-07-2002
DE 19846514	A	20-04-2000	DE 19846514 A1	20-04-2000
			AU 6330099 A	01-05-2000
			CA 2346698 A1	20-04-2000
			WO 0021954 A1	20-04-2000
			EP 1119566 A1	01-08-2001
			JP 2002527435 T	27-08-2002

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009590 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 471/04,
A61K 31/505, A61P 25/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007236

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Juli 2003 (07.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 32 571.5 18. Juli 2002 (18.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Le-
verkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FEURER, Achim
[DE/DE]; Erlbrunnenweg 5, 69259 Wilhelmsfeld (DE).
LUTHLE, Joachim [DE/DE]; Kastanienallee 29a, 42489
Wülfrath (DE). WIRTZ, Stephan-Nicholas [DE/DE];
Brillerstr. 40, 42105 Wuppertal (DE). KÖNIG, Ger-
hard [DE/US]; 10 Linden St., Arlington, MA 02476
(US). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-No-
bel-Str. 109, 42651 Solingen (DE). STAHL, Elke
[DE/DE]; Reuterstr. 124, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). SCHREIBER, Rudy [DE/DE]; 1074 Marcussen
Drive, Menlo Park, CA 94025 (US). WUNDER, Frank
[DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117 Wuppertal (DE).
LANG, Dieter [DE/DE]; Wimmersberger Str. 60, 42553
Velbert (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten
Fassung: 12. Mai 2005

(15) Informationen zur Berichtigung:
siehe PCT Gazette Nr. 19/2005 vom 12. Mai 2005, Sec-
tion II

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 4-AMINO-SUBSTITUTED PYRIMIDINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 4-AMINOSUBSTITUIERTE PYRIMIDINDERIVATE

(57) Abstract: The invention relates to novel 4-amino-substituted pyrimidine derivatives, which stimulate soluble guanylate cyclase, method for production and use thereof for the production of medicaments, in particular medicaments for the treatment of diseases of the central nervous system.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue 4-Aminosubstituierte Pyrimidin-Derivate, welche die lösliche Guanylatcyclase stimulieren, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Zentralnervensystems.



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.